

Иммунотерапия в комплексном лечении туберкулеза легких у подростков

И. И. ЛЬВОВА, А. А. ШУРЫГИН, А. В. ДЕРЮШЕВА, Ю. А. ШАБАЛИНА

ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера Минздрава РФ

Комплексное обследование 62 подростков, госпитализированных по поводу туберкулеза легких, установило широкую распространенность клинико-лабораторных маркеров вторичной иммунной недостаточности: хронические заболевания ЛОР-органов (59,6%); рецидивирующая инфекция, вызванная вирусами простого герпеса (ВПГИ) (55,8%); серологическая активация ВПГИ (90,4%) и цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) (94,2%); абсолютная лимфоцитопения (53,8%), низкий уровень и отсутствие интерферона-альфа (28,9%) и интерферона-гамма (76,9%). Обоснованность, эффективность и безопасность разработанной современной технологии иммунотерапии с применением интерферона- α -2b (ВИФЕРОН® 3 млн МЕ и 1 млн МЕ в суппозиториях) курсом 1 месяц в комплексном лечении туберкулеза легких доказана при рандомизированном исследовании по принципу «случай-контроль» на основании достоверной положительной динамики клинико-лабораторных критериев: увеличения массы тела у 84,6% подростков; уменьшения частоты аритмии; повышения абсолютного количества лимфоцитов (на 46,1%); снижения серологической активации ВПГИ (30,8%) и ЦМВИ (61,5%); повышения количества интерферона-альфа (61,5%) и интерферона-гамма (61,5%); отсутствия непереносимости и уменьшения в 3 раза нежелательных эффектов химиотерапии.

Ключевые слова: туберкулез легких, иммунная недостаточность, герпесвирусные инфекции, интерферонотерапия

Immunotherapy in Treatment of Pulmonary Tuberculosis in Adolescents

I. I. Lvova, A. A. Shurigin, A. V. Deryusheva, Yu. A. Shabalina

Perm Medical State University named after E.A. Wagner

Comprehensive examination of 62 adolescents, hospitalized for pulmonary tuberculosis, established high spread of clinical and laboratory markers of secondary immune deficiency: chronic diseases of ear, throat and nose (59,6%), recurrent infection caused by the herpes simplex viruses (SPGV) (55,8%); serological SPGV activation (90,4%) and cytomegalovirus infection (CMV) (94,2%); absolute lymphopenia (53,8%), low level and lack of interferon-alpha (28,9%) and interferon-gamma (76,9%). Validity, effectiveness and safety of modern technology immunization with interferon- α -2b (VIFERON® 3 million IU and 1 million IU suppositories) in 1 month course in the complex treatment of pulmonary tuberculosis was proved with a random research by a «case-control» method. Significant positive clinical and laboratory dynamics was registered: increase in body weight in 84,6 % of adolescents; reduction in the frequency of arrhythmias; increase absolute lymphocyte count (46,1%), decrease in serological SPGV activation (30,8%) and CMV infection (61,5%) increase in the amount of interferon-alpha (61,5%), and interferon-gamma (61,5%) and absence of intolerance and 3 times less undesirable effects of chemotherapy.

Keywords: pulmonary tuberculosis, immune deficiency, herpesvirus infections, interferonotherapy

Контактная информация: Львова Ирина Иосифовна — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой детских инфекционных болезней ПГМА им. ак. Е. А. Вагнера МЗ РФ; 614010, г. Пермь, ул. Соловьева, 9 а; 8 (342) 244-05-35; iilvova@yandex.ru

УДК 615.371:616.24

Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России остается напряженной: несмотря на уменьшение заболеваемости населения России в целом за период с 2002 по 2012 гг. на 13,5% (с 66,6 до 57,6 на 100 тыс. населения), аналогичный показатель в отношении подростков практически не меняется — 32,3 на 100 тыс. подросткового населения. Россия входит в число 22 стран с наибольшим бременем по туберкулезу [1]. При этом доля подростков составляет 53% от общего числа всей детской популяции [2]. Особенности этой возрастной группы — нервно-психический дисбаланс и гормональная перестройка — во многом определяют негативные клинико-эпидемиологические особенности подросткового туберкулеза. Ежегодно в России инфицируются микобактериями туберкулеза 280—290 тыс. детей в возрасте до 18 лет при показателе первичного инфицирования подростков 335 на 100 тыс. подросткового населения [3]. К особенностям клинической картины туберкулеза подростков, по сравнению с детьми других возрастов, относятся развитие тяжелых клинических форм, в т.ч. диссеминированной, преобладание распространенной инфильтративной формы туберкулеза над очаговой с распадом легочной ткани и бактериовыделением. Из-за

несвоевременности выявления случаев туберкулеза у этой социальной группы регистрируются летальные исходы, в том числе от лекарственно-резистентного туберкулеза [4].

По определению Кузнецова Е.А. (2008), туберкулез у подростков относится к мультифакторным заболеваниям, что обуславливает особенности его течения и тяжесть первичных и вторичных форм [5]. Доказано, что у большинства подростков туберкулез протекает на фоне вторичной иммунной недостаточности (ВИН), которая в начале заболевания является одним из факторов его развития, а затем и следствием болезни [6, 7]. Кроме того, комплексная химиотерапия туберкулеза, убивающая или подавляющая функциональную активность возбудителя, оказывает выраженное иммуносупрессорное действие.

В основе иммунопатологических процессов также лежит активация оппортунистических, особенно герпесвирусных инфекций. Самой клинически очерченной является рецидивирующая инфекция, вызванная вирусами простого герпеса. Частота ее выявления у «практически здоровых» подростков Пермского края составляет 46,5% и рассматривается как региональный маркер распрост-

раненности ВИН и экологического неблагополучия [8]. Установлено, что рецидивирующие герпесвирусные инфекции увеличивают риск инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) [9]. Ретроспективный анализ здоровья подростков из группы риска, инфицированных МБТ, состоящих на диспансерном учете у фтизиатра, показал, что уровень распространенности ВИН достигает 72% к 3–7 годам и увеличивается до 88% к 13-летнему возрасту, за счет рецидивирующей ВПГИ в 62,7% случаев [10]. На сегодняшний день проведено лишь одно исследование в отношении клинико-иммунологических особенностей туберкулеза при герпесвирусных инфекциях у детей раннего и дошкольного возраста [11]. Имеющая место вторичная иммунная недостаточность у подростков обосновывает включение в комплексную терапию противовирусных и иммуномодулирующих средств [15].

Цель исследования: обосновать и разработать методику иммунотерапии для оптимизации лечения туберкулеза легких у подростков.

Материалы и методы исследования

Для изучения современных клинико-лабораторных особенностей туберкулеза у подростков на фоне оппортунистических герпесвирусных инфекций проведен проспективный анализ историй болезни, клинико-лабораторное обследование в динамике 62 пациентов, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ ПК «ПКД Фтизиопульмонология» в 2008–2011 гг. Критерии включения: возраст 14–17 лет; верифицированный туберкулез легких; отсутствие в течение 3 месяцев до момента включения в исследование терапии рекомбинантными интерферонами альфа-2b или индукторами эндогенных интерферонов; информированное согласие родителей пациента или самого пациента на участие в исследовании; отсутствие ВИЧ-инфекции.

Каждому подростку, больному туберкулезом органов дыхания, проводилось обследование в соответствии с МЭС, туберкулинодиагностика и диаскинтест, а также два серологических скрининговых исследования показателей специфического иммунитета к ВПГ, ЦМВ, ВЭБ и интерфероновому статусу (перед началом и через 1 месяц после окончания терапии). С помощью иммуноферментного анализа (ИФА), проводимого по традиционной методике с помощью тест-систем Вектор-Бест (г. Новосибирск) в сертифицированной лаборатории «Медлабэкспресс», определялись показатели IgG с индексом авидности (ИА%) к ВПГ 1,2, к ЦМВ; IgG к VCA ВЭБ; ИФН-α, ИФН-γ, антитела к ИФН-α. Специфический иммунный ответ оценивался на основании величины титров IgG в динамике через 1 месяц при учете клинико-anamnestических данных [12, 13].

Рандомизированное исследование эффективности препарата интерферон-α2 (ВИФЕРОН®) было проведено по принципу «случай-контроль» на 2-х группах подростков, больных туберкулезом легких, выделенных из обследованных пациентов.

Выбор препарата интерферона-α2 (ВИФЕРОН®) в нашем исследовании был обусловлен многофункциональностью его терапевтического воздействия, в т.ч. за-

местительной, иммуномодулирующей, противовирусной и антиоксидантной активностью с хорошо изученной эффективностью в комплексной терапии различных заболеваний, включая герпесвирусные инфекции. ВИФЕРОН® выпускается в виде ректальных суппозиториев, в том числе в высоких дозах 1 000 000 и 3 000 000 МЕ, показанных для подростков со смешанными вирусно-бактериальными инфекциями. Препарат не является инвазивным; ректальное введение уменьшает нагрузку на печеночный кровоток при быстром всасывании; хорошо переносится; совместим со всеми лекарственными средствами; его цена доступна для массового применения в стационаре.

Больные основной группы (ОГ, $n = 26$) с отсутствием антител к ИФН-альфа получали ВИФЕРОН® ректально по убывающей схеме: 3 млн. МЕ (1 суппозиторий) 1 раз в сутки 5 дней, затем 1 млн. МЕ (1 суппозиторий) 2 раза в сутки 5 дней, затем 1 млн. МЕ 1 раз в сутки 2 раза в неделю 10 раз. Полный курс составил 1 месяц на фоне базисной комплексной противотуберкулезной терапии.

Больные группы сравнения (ГС, $n = 36$) виферонотерапию не получали.

Группы сопоставимы по клиническому диагнозу, показателям ОАК, уровню IgG к ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, интерфероновому статусу, по возрасту, полу и условиям проведения терапии. Рецидивов ВПГИ на момент осмотра не наблюдалось.

Оценка клинико-лабораторной эффективности иммунотерапии в комплексном лечении туберкулеза проведена по клинико-рентгено-томографическим и лабораторным критериям, включая II скрининговое ИФА-обследование на группу герпесвирусов и интерфероновый статус после виферонотерапии через 1 месяц и ОАК через 1 и 6 месяцев, в сравнении с результатами ГС.

Гипотетически не предполагалось значимого влияния виферонотерапии на течение туберкулеза легких в отношении закрытия полостей, уменьшения времени бактериовыделения, сокращения времени госпитализации. Критериями эффективности считали: нормализацию или тенденцию к нормализации отдельных клинических проявлений болезни; абсолютных значений лейкоформулы крови; снижение активности инфекционного процесса, вызванного ВПГ и ЦМВ (отсутствие рецидивов, снижение титров IgG), повышение уровня интерферонов. На основании индивидуальной оценки эффективности и по динамике групповых показателей с положительной динамикой, а также расчета величины отношения шансов было дано заключение об эффективности и безопасности виферонотерапии.

Статистическая обработка материалов проводилась с использованием пакета программ SPSSforWindows 13,0 и Биостатистика для Windows. Для расчета относительных величин при $n < 30$ использовалась поправка Ван дер Вардена. Вывод считался статистически достоверным при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ данных показал, что у госпитализированных подростков с впервые выявленным туберкулезом легких наиболее частыми сопутствующими заболеваниями-

ми являются хронические заболевания ЛОР-органов (60,0%) и рецидивирующая ВПГИ (54,8%), что соответствует показателям, установленным для инфицированных МБТ. Наличие двух и более сопутствующих заболеваний было зарегистрировано у 75,8% пациентов. В подавляющем большинстве случаев (98,4%) имелись отклонения параметров периферической крови, а распространенность лимфоцитопении (53,2%) соответствовала показателям наиболее значимых клинических маркеров вторичной иммунной недостаточности (ВИН). Изменения в сыворотке крови выявлены у большинства подростков (96,8%) преимущественно в виде диспротеинемии за счет увеличения глобулиновой фракции (88,7%). Активность воспалительных изменений подтверждалась также повышением С-реактивного протеина у 29% и фибриногена — у 27,4% пациентов.

В результате I скринингового исследования сывороток крови пациентов методом ИФА было выявлено, что серопозитивными к ВПГ 1,2 оказались 91,9 ± 3,7%, к ЦМВ — 95,2 ± 2,7% и к ВЭБ — 100% обследованных. Высокие титры IgG к ВПГ были зарегистрированы в 90,3 ± 4,1%, к ЦМВ — в 93,6 ± 3,2% случаев (при высоких значениях ИА и отсутствии клинической картины обострения). Такая напряженность антителогенеза свидетельствует об активности хронического инфекционного процесса. Однако зависимости уровня специфических антител к ВПГ и ЦМВ от формы и распространенности туберкулезного процесса в легких не было выявлено. Вместе с тем у большинства пациентов с деструкцией легочной ткани титры IgG были выше 1:2000 к ВПГ и ЦМВ в 62,5% и 93,8% соответственно. Низкий уровень IgG к VCA ВЭБ, выявленный нами в 100% случаев, свидетельствовал о перенесенном ранее инфицировании.

Исследование интерфероновой статусы показало угнетение продукции интерферонов у больных туберкулезом. Так, показатели уровня ИФН-альфа ниже нормы и нулевые имели место у 29,0% пациентов. Низкий уровень ИФН-гамма выявлялся в 48,4% случаев и был нулевым в 29,0% случаев, что свидетельствует о дефиците выработки лимфоцитарного «позднего» интерферона у 77,4% подростков с туберкулезом легких, протекающем на фоне смешанной вирусно-бактериальной инфекции, что не противоречит данным других исследователей [14].

Все вышеизложенное послужило основанием для включения препарата ВИФЕРОН® в комплексное лечение подростков с туберкулезом легких.

Результаты исследования показали, что через 1 месяц после окончания виферонотерапии в ОГ произошло уменьшение частоты аритмии до 15,4% против 44,4% в ГС, ($p = 0,033$); увеличение массы тела у 84,6%, в среднем, на $3,83 \pm 0,65$ кг против $1,5 \pm 0,41$ кг в ГС ($p = 0,04$); повышение абсолютного количества лимфоцитов на 46,1% против 11,2% в ГС ($p = 0,005$); снижение титров IgG к ВПГ в 30,8% случаев против 8,3% в ГС ($p = 0,051$), к ЦМВ — в 61,5% против в 30,6% в ГС ($p = 0,031$); повышение количества интерферона-альфа — в

61,5% против 22,2% в ГС ($p = 0,004$) и интерферона-гамма — в 61,5% против 30,5% в ГС ($p = 0,031$).

Очень важным результатом, свидетельствующим о пролонгированном эффекте виферонотерапии, было то, что к концу пребывания в стационаре (через 6 месяцев) у пациентов ОГ достоверным оказалось увеличение процентного (до $44,6 \pm 1,72\%$ в ОГ против $37,05 \pm 1,4\%$ в ГС, $p = 0,006$) и среднего абсолютного числа лимфоцитов ($2773,5 \pm 117,0\%$ в ОГ против $2380,6 \pm 104,0$ в ГС, $p = 0,047$) при достижении всех индивидуальных абсолютных показателей нормативного уровня, в то время как в группе сравнения исходная лимфоцитопения сохранилась у 22,2% человек.

Во время виферонотерапии в течение 1 месяца в обеих группах рецидивов ВПГИ не наблюдалось. Через 1 месяц у 1 из 15 подростков ОГ и у 3 из 20 ГС с хронической ВПГИ имели место рецидивы инфекции в орофациальной области. В дальнейшем за 5 месяцев наблюдения рецидивы наблюдались еще у 4 подростков, не получавших ВИФЕРОН®, в то время как в основной группе рецидивы не отмечались. Таким образом, доля рецидивов в ОГ составила 6,7% (1/15) против 35% (7/20) в ГС. Расчет величины шансов в отношении пользы воздействия виферонотерапии на рецидивирующую ВПГИ при туберкулезе легких: $OR = (14/1)/(13/7)$, показал, что вероятность положительной динамики в основной группе выше в 7,5 раз, чем в группе сравнения ($p = 0,05$).

При оценке безопасности терапии препаратом ВИФЕРОН® на фоне базисной химиотерапии туберкулеза легких у подростков было установлено, что на первом месяце стационарного лечения у пациентов ОГ было зарегистрировано в «Информационных листах» 7 нежелательных явлений (26,9%), в то время как в ГС — 29 (80,6%) ($p = 0,000$). Все нежелательные явления были связаны с противотуберкулезными химиопрепаратами. Иммуноterapia препаратом ВИФЕРОН® в это время не отменялась. В ОГ даже у подростков с кожной формой аллергии обострений не наблюдалось, в ГС у четырех пациентов на фоне приема пиразинамида отмечалось появление аллергической сыпи с умеренным зудом. Таким образом, была доказана безопасность виферонотерапии на фоне базисной химиотерапии туберкулеза легких у подростков, а также статистически значимое сокращение частоты побочных эффектов от традиционно назначаемых химиопрепаратов.

Результатом выполненной работы явилось внедрение виферонотерапии в практическую деятельность специализированного стационара.

Выводы

1. Обоснованием для иммунотерапии в составе комплексного базисного лечения туберкулеза легких у подростков является широкая распространенность клинико-лабораторных маркеров вторичной иммунной недостаточности в сочетании с клинической картиной рецидивирующей инфекции, вызванной вирусами простого герпеса

(54,8%), на фоне серологической активации ВПГИ (90,3%) и ЦМВИ (93,6%).

2. Доказанная эффективность и безопасность применения разработанной схемы лечения препаратом ВИФЕРОН® на фоне базисной химиотерапии туберкулеза легких у подростков, а также достоверное влияние на уменьшение побочных эффектов традиционно назначаемых препаратов, позволяют считать применение данного метода в практической деятельности научно обоснованным и целесообразным.

Литература:

1. Фтизиатрия: Национальное руководство / Под ред. М.И. Перельмана. — Москва, 2007. — 435 с.
2. Здоровье и развитие подростков России / А.А. Баранов и др. — М.: Научный центр здоровья детей РАМН, 2010. — 54 с.
3. Аксёнова В.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей и подростков в России / В.А. Аксёнова, Н.И. Клевено, Т.А. Севостьянова // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 4. — С. 22.
4. Подгаева В.А. Эпидемическая ситуация и деятельность противотуберкулезной службы на Урале в 2009 году (Статистические материалы) / В.А. Подгаева, И.А. Черняев: под ред. проф. Д.Н. Голубева. — Екатеринбург, 2010 г. — 221 с.
5. Кузнецов Е.А. Эпидемиологическая и клиническая характеристика туберкулеза у детей старшего возраста и подростков в современных условиях: Автореф. дисс. ... к.м.н. — Москва, — 2008.
6. Фирсова В.А. Отдаленные результаты лечения туберкулеза у подростков с наличием лекарственной устойчивости МБТ / В.А. Фирсова, Ф.Г. Полуэктова // Туберкулез и болезни легких — 2011. — № 5. — С. 203—204.
7. Тюлькова Т. Е. Иммунологические критерии ранней диагностики туберкулезной инфекции // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 2. — С. 54—55.
8. Диагностика вторичной иммунной недостаточности в детских организованных коллективах: Метод. рекомендации / И.И. Львова, И.П. Корюкина, Н.В. Минаева, Е.Г. Фурман. — Пермь, 2009. — 32 с.
9. Факторы риска инфицирования микобактериями туберкулеза у детей с персистирующими инфекциями / М.В. Галилей и др. // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 4. — С. 97.
10. Анализ здоровья подростков Пермского края, инфицированных микобактериями туберкулеза / Ю.А. Шабалина, И.И. Львова, А.А. Шурыгин, Н.А. Бармина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2012. — № 4. — С. 13—18.
11. Панова О.В. Туберкулез у детей раннего и дошкольного возраста с герпесвирусной инфекцией: Автореф. дисс. ... к.м.н. — Москва, 2013. — 24 с.
12. Львова И.И. Способ оценки активности хронической рецидивирующей герпетической инфекции. Патент на изобретение № 2239840, 10.11.2004 г. / И.И. Львова, И.П. Корюкина, И.В. Фельдблюм, Т.Н. Головина.
13. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: метод. рекомендации / Правительство Москвы. Департамент здравоохранения (составители: Каражас Н.В. и др.) — М.: Спецнигга, 2012. — 128 с.
14. Paladino P., Mossman K.L. Mechanisms employed by Herpes simplex virus 1 to inhibit the interferon response // J. Interferon cytokine Res. — 2009. — V. 29. — № 9: 599—607.
15. Применение иммунокорректирующего препарата «Виферон» в комплексной терапии детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания / Е.В. Анохина и др. // Актуальные проблемы педиатрии. — 2008. — № 2. — С. 28.

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).



БЛОКИРУЕТ
размножение вируса



ЗАЩИЩАЕТ
здоровые клетки от заражения



ВОССТАНАВЛИВАЕТ
баланс иммунной системы



РАЗРЕШЕН детям с первых дней жизни
и будущим мамам с 14 недели беременности



СОЧЕТАЕТСЯ с другими противовирусными
и антибактериальными препаратами



P N 001142/02

P N 000017/01

Виферон Суппозитории



ферон

(499) 193 30 60

viferon.su